

CONTROLLED RELEASE LIQUID DELIVERY COMPOSITIONS WITH LOW INITIAL DRUG BURST

Publication number: JP2002528403 (T)

Publication date: 2002-09-03

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:















- **international:** **A61K31/167; A61K31/706; A61K45/00; A61K47/30; A61K9/00; A61K9/08; A61K31/167; A61K31/7042; A61K45/00; A61K47/30; A61K9/00; A61K9/08; (IPC1-7): A61K31/167; A61K31/706; A61K45/00; A61K47/30; A61K9/08**

- **European:** A61K9/00M5D

Application number: JP20000577985T 19991028

Priority number(s): US19980181355 19981028; WO1999US25444 19991028

Also published as:

 WO0024374 (A1)
 US6630155 (B1)
 US6143314 (A)
 PT1126822 (E)
 IL142470 (A)
 ES2219079 (T3)
 EP1126822 (A1)
 EP1126822 (B1)
 DK1126822 (T3)
 DE69914787 (T2)
 CA2348016 (A1)
 CA2348016 (C)
 AU1331200 (A)
 AT259217 (T)

<< less

Abstract not available for JP 2002528403 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 0024374 (A1)**

The invention provides a controlled release polymeric composition which includes a base polymer or copolymer, an organic solvent, a polymeric controlled release additive, and a biologically active agent. The polymeric controlled release additive reduces the initial burst of biologically active agent released from the polymeric composition as it is solidifying to form the solid implant. The controlled release additive is preferably a poly(lactide-co-glycolide)/polyethylene glycol block copolymer.

.....
 Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号
特表2002-528403
(P2002-528403A)

(43)公表日 平成14年9月3日(2002.9.3)

| (51)Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テマコード*(参考) |
|----------------------------|-----------------------------|---------------|---|
| A 6 1 K 47/30 | | A 6 1 K 47/30 | 4 C 0 7 6 |
| 9/08 | | 9/08 | 4 C 0 8 4 |
| 31/167 | | 31/167 | 4 C 0 8 6 |
| 31/706 | | 31/706 | 4 C 2 0 6 |
| 45/00 | | 45/00 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 40 頁) | | | |
| (21)出願番号 | 特願2000-577985(P2000-577985) | (71)出願人 | アトリックス ラボラトリーズ, インコーポレイティド |
| (86) (22)出願日 | 平成11年10月28日(1999. 10. 28) | | アメリカ合衆国, コロラド 80525, フォート コリンズ, ミッドポイント ドライブ 2579 |
| (85)翻訳文提出日 | 平成13年5月1日(2001. 5. 1) | (72)発明者 | チャンドラシェカー, バグヤ エル. |
| (86)国際出願番号 | P C T / U S 9 9 / 2 5 4 4 4 | | アメリカ合衆国, コロラド 80525, フォート コリンズ, サン ルイス コート 3600 |
| (87)国際公開番号 | W O 0 0 / 2 4 3 7 4 | (74)代理人 | 弁理士 石田 敬 (外4名) |
| (87)国際公開日 | 平成12年5月4日(2000. 5. 4) | | |
| (31)優先権主張番号 | 0 9 / 1 8 1, 3 5 5 | | |
| (32)優先日 | 平成10年10月28日(1998. 10. 28) | | |
| (33)優先権主張国 | 米国 (U S) | | |

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 低い初期薬物噴出性を有する制御放出性液状デリバリー組成物

(57)【要約】

本発明は、ベース・ポリマー又はコポリマー、有機溶媒、重合制御放出添加物、及び生物学的活性剤を含む徐放性重合組成物を提供する。上記重合制御放出添加物は、それが固化して固体インプラントを形成するとき、上記重合組成物から放出される生物学的活性剤の初期バーストを低下させる。上記制御放出添加物は、好ましくは、ポリ（ラクチド-コ-グリコリド）／ポリエチレン・プルコール・ブロック・コポリマーである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 有効量の、水性の液または体液に不溶で、生体適合性、生体内分解性、熱可塑性のベースポリマーと、

水性の液または体液に可溶で生体適合性の有機溶剤と、

制御された放出を行なうための高分子添加剤と、

生物学的に活性な薬品とを含む、体内で制御された放出を行なうインプラントを形成するための高分子組成物であって、

前記高分子組成物が体内で有機溶剤の消散または分散により制御された放出を行なうインプラントを形成することができる、前記高分子組成物。

【請求項2】 前記ベースポリマーが、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリカプロラクトン、ポリ酸無水物、ポリアミド、ポリウレタン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリジオキサノン、ポリアセタール、ポリケタール、ポリカーボネート、ポリオルトカーボネート、ポリホスファゼン、ポリヒドロキシ酪酸エステル、ポリヒドロキシ吉草酸エステル、ポリシュウ酸アルキレン、ポリコハク酸アルキレン、ポリ（リンゴ酸）、ポリ（アミノ酸）、そのコポリマー、ターポリマー、およびその組合せからなる群から選択される、請求項1に記載の高分子組成物。

【請求項3】 前記ベースポリマーが■有粘度約0.10 dL/gから約1.20 dL/gを有する、請求項2に記載の高分子組成物。

【請求項4】 前記有機溶剤が、置換ヘテロ環式化合物、炭酸とアルキルアルコール類のエステル、モノカルボン酸のアルキルエステル類、ジカルボン酸のアルキルエステル類、トリカルボン酸のアルキルエステル類、アルキルケトン類、アルコール類、ジアルキルアミド類、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ジメチルスルホン、テトラヒドロフラン、ラクトン類、環状アルキルアミド類、芳香族アミド類と、その混合物および組合せからなる群から選択される、請求項1に記載の高分子組成物。

【請求項5】 前記有機溶剤が、N-メチル-2-ピロリドン（NMP）、2-ピロリドン、炭酸プロピレン、炭酸エチレン、炭酸ジメチル、酢酸2-エチオキシエチル、酢酸エチル、酢酸メチル、乳酸エチル、酪酸エチル、マロン酸ジ

エチル、グルトン酸ジエチル、クエン酸トリブチル、コハク酸ジエチル、トリブチリン、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジメチル、コハク酸ジメチル、シュウ酸ジメチル、クエン酸ジメチル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、トリ酢酸グリセリル、アセトン、メチルエチルケトン、ソルケタール、グリセロールホルマール、グリコフロール、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ジメチルスルホン、テトラヒドロフラン、 ϵ -カプロラクトン、 γ -ブチロラクトン、カプロラクタム、N,N-ジメチル- ϵ -トールアミド、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンと、その混合物および組合せからなる群から選択される、請求項1に記載の高分子組成物。

【請求項6】 前記有機溶剤が、N-メチル-2-ピロリドン、2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、乳酸エチル、炭酸プロピレン、ソルケタール、グリセロールホルマール、およびグリコフロールからなる群から選択される、請求項1に記載の高分子組成物。

【請求項7】 前記制御された放出を行なうための高分子添加剤が、ポリ（ラクチド- α -グリコリド）／ポリエチレングリコールブロックコポリマーである、請求項1に記載の高分子組成物。

【請求項8】 前記ポリ（ラクチド- α -グリコリド）／ポリエチレングリコールブロックコポリマーが、ラクチドモノマーを約50モル%から約90モル%と、グリコリドモノマーを約50モル%から約10モル%含む、請求項7に記載の高分子組成物。

【請求項9】 前記ポリ（ラクチド- α -グリコリド）／ポリエチレングリコールブロックコポリマーが、粘度約0.50 dL/gから約1.00 dL/gを有する、請求項4に記載の高分子組成物。

【請求項10】 制御された放出を行なうための添加剤を1重量%から50重量%含む、請求項1に記載の高分子組成物。

【請求項11】 前記生物学的に活性な薬品が、抗炎症性薬、抗細菌薬、駆虫薬、抗真菌薬、鎮痛薬、局所麻酔薬、免疫原、ホルモン、ペプチド、抗ヒスタミン薬、心臓血管薬、抗潰瘍薬、気管支拡張薬、血管拡張薬、中枢神経系薬、 β

ーアドレナリン遮断薬、抗精神病薬、および麻薬拮抗薬からなる群から選択される、請求項1に記載の高分子組成物。

【請求項12】 前記生物学的に活性な薬品がリドカインベースである、請求項1に記載の高分子組成物。

【請求項13】 前記生物学的に活性な薬品が塩酸リドカインである、請求項1に記載の高分子組成物。

【請求項14】 前記生物学的に活性な薬品がフロクスウリジンである、請求項1に記載の高分子組成物。

【請求項15】 前記生物学的に活性な薬品が酢酸ロイプロリドである、請求項1に記載の高分子組成物。

【請求項16】 前記生物学的に活性な薬品が、細胞の増殖および生存を助長することができる物質である、請求項1に記載の高分子組成物。

【請求項17】 有効量の、水性の液または体液に不溶で、生体適合性、生体内分解性、熱可塑性のベースポリマーと、水性の液または体液に可溶で生体適合性の有機溶剤と、制御された放出を行なうための高分子添加剤と、生物学的に活性な薬品とを含む高分子組成物を体内の埋没部位に配置することを含む、体内の原位置で制御された放出を行なうインプラントの形成方法であって、

前記高分子組成物が体内で有機溶剤の消散または分散により制御された放出を行なうインプラントを形成することができる、方法。

【請求項18】 前記ベースポリマーが、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリカプロラクトン、ポリ酸無水物、ポリアミド、ポリウレタン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリジオキサノン、ポリアセタール、ポリケタール、ポリカーボネート、ポリオルトカーボネート、ポリホスファゼン、ポリヒドロキシ酪酸エステル、ポリヒドロキシ吉草酸エステル、ポリシュウ酸アルキレン、ポリコハク酸アルキレン、ポリ（リンゴ酸）、ポリ（アミノ酸）、そのコポリマー、ターポリマー、および組合せからなる群から選択される、請求項17に記載の方法。

【請求項19】 前記ベースポリマーが■有粘度約0.1 dL/gから約1.20 dL/gを有する、請求項17に記載の方法。

【請求項20】 前記有機溶剤が、置換ヘテロ環式化合物、炭酸とアルキルアルコール類のエステル、モノカルボン酸のアルキルエステル類、ジカルボン酸のアルキルエステル類、トリカルボン酸のアルキルエステル類、アルキルケトン類、アルコール類、ジアルキルアミド類、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ジメチルスルホン、テトラヒドロフラン、ラクトン類、環状アルキルアミド類、芳香族アミド類と、その混合物および組合せからなる群から選択される、請求項17に記載の方法。

【請求項21】 前記有機溶剤が、N-メチル-2-ピロリドン（NMP）、2-ピロリドン、炭酸プロピレン、炭酸エチレン、炭酸ジメチル、酢酸2-エチオキシエチル、酢酸エチル、酢酸メチル、乳酸エチル、酪酸エチル、マロン酸ジエチル、グルトン酸ジエチル、クエン酸トリブチル、コハク酸ジエチル、トリブチリン、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジメチル、コハク酸ジメチル、シュウ酸ジメチル、クエン酸ジメチル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、トリ酢酸グリセリル、アセトン、メチルエチルケトン、ソルケタール、グリセロールホルマール、グリコフロール、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ジメチルスルホン、テトラヒドロフラン、 ϵ -カプロラクトン、 γ -ブチロラクトン、カプロラクタム、N,N-ジメチル-m-トルアミド、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンと、その混合物および組合せからなる群から選択される、請求項17に記載の方法。

【請求項22】 前記有機溶剤が、N-メチル-2-ピロリドン、2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、乳酸エチル、炭酸プロピレン、ソルケタール、グリセロールホルマール、およびグリコフロールからなる群から選択される、請求項17に記載の方法。

【請求項23】 前記制御された放出を行なうための高分子添加剤が、ポリ（ラクチド-co-グリコリド）／ポリエチレングリコールブロックコポリマーである、請求項17に記載の方法。

【請求項24】 前記ポリ（ラクチド-co-グリコリド）／ポリエチレングリコールブロックコポリマーが、ラクチドモノマーを約50モル%から約90

モル%と、グリコリドモノマーを約50モル%から約10モル%含む、請求項23に記載の方法。

【請求項25】 前記ポリ（ラクチド- α -グリコリド）／ポリエチレングリコールブロックコポリマーが■有粘度約0.50dL/gから約1.00dL/gを有する、請求項23に記載の方法。

【請求項26】 前記高分子組成物が制御された放出を行なうための添加剤を1重量%から50重量%含む、請求項17に記載の方法。

【請求項27】 前記生物学的に活性な薬品が、抗炎症性薬、抗菌薬、駆虫薬、抗真菌薬、鎮痛薬、局所麻酔薬、免疫原、ホルモン、ペプチド、抗ヒスタミン薬、心臓血管薬、抗潰瘍薬、気管支拡張薬、血管拡張薬、中枢神経系薬、 β -アドレナリン遮断薬、抗精神病薬、および麻薬拮抗薬からなる群から選択される、請求項17に記載の方法。

【請求項28】 前記生物学的に活性な薬品が細胞の増殖および生存を助長することができる物質である、請求項17に記載の方法。

【請求項29】 前記生物学的に活性な薬品が、リドカインベース、塩酸リドカイン、フロクスウリジン、および酢酸ロイプロリドからなる群から選択される、請求項17に記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】****発明の背景**

生物学的に活性な薬品を、被験者中で制御し、持続的に放出することを可能にするためにさまざまな方法が開発されてきた。制御された放出システムの例には、米特許第4,938,763号、第5,278,201号、第5,278,202号に記載の高分子組成物がある。これらの特許に記載の組成物は流動可能な状態で被験者の体に投与される。いったん体内に入ると組成物は凝または硬化して埋没物を形成する。

一つの高分子組成物には、熱可塑性ポリマーまたはコポリマー、有機溶剤、および生物学的に活性な薬品が含まれる。熱可塑性ポリマーは、生体適合性、生体内分解性で、かつ水性の体液または組織液に実質的に不溶である。有機溶剤もまた生体適合性で、かつ水性の体液または組織液に混和ないしは分散することができる。高分子組成物は流動性で、例えばシリンジを用いて体内に導入することができる。高分子組成物が体液または組織液などの水性媒体と接触すると、溶媒は水性媒体中に消散または拡散する。並行して実質的に不溶の熱可塑性ポリマーが沈殿または凝して埋没物を形成する。熱可塑性ポリマーが沈殿または凝して埋没物を形成するにつれて、活性な薬品が高分子母材全体にわたって捕捉またはカプセル化される。次いで生物学的に活性な薬品は溶解または拡散により高分子母材を通して放出され、および／または生物学的に活性な薬品は母材が生体内分解するにつれて放出される。

しかしながら流動性のデリバリー・システム（送達系）から埋没高分子母材が形成されるのは瞬時ではない。一般にこのプロセスは数分から数時間にわたって起こる可能性がある。この期間中、凝しつつある高分子組成物からの生物学的に活性な薬品の拡散速度は、続いて形成される埋没母材により起こる放出速度よりもずっと速い可能性がある。埋没物形成の間に放出される生物学的に活性な薬品のこの初期の「噴出」が、大量の活性な薬品の損失または放出をもたらす可能性がある。特に活性な薬品が有毒の場合、この初期放出または噴出は毒性の副作用につながる可能性があり、また近傍の組織を傷つける可能性がある。

したがって、初期の「バースト効果噴出効果 (burst effect)」を低減または除去する一方で埋没物の原位置での形成を可能にする流動性の送達系ができればそれは著しい進歩を意味するであろう。このような送達系は、より高濃度の活性な薬品を安全に埋没物中に取り込むことを可能にすることになる。また、持続して放出するようにずっと大きな割合の活性な薬品を埋没物中に残し、初期噴出の間には喪失されないので、このような系の有効性を改善することができるはずである。

【0002】

発明の概要

本発明は、薬剤として許容され、生体適合性の、生体内分解性および／または生体内腐食性の、水性媒体に実質的に不溶の熱可塑性ポリマーもしくはコポリマーであるベースポリマー；水性媒体に混和ないし分散することのできる薬剤として許容される有機溶剤；生物学的に活性な薬品；および制御された放出を行なうための高分子添加剤を含むポリマー組成物に関する。好ましくは制御された放出を行なうための添加剤は、ポリ（ラクチド-ε-グリコリド）／ポリエチレングリコール（PLG／PEG）ブロックコポリマーである。一般に生体中の組織または器官を取り巻く体液または組織液などの水性環境と接触すると、有機溶剤は水性の液または体液中に消散または分散する。並行して実質的に不溶性の熱可塑性のベースポリマーが沈殿または凝集して剛い母材または埋没物を形成する。生物学的に活性な薬品は、埋没物が剛まるに従って高分子母材中に捕捉またはカプセル化される。制御された放出を行なうための高分子添加剤は、剛まって剛い埋没物を形成しながら高分子組成物から放出される生物学的に活性な薬品の初期噴出を低減する。いったん剛い埋没物が形成されると生物学的に活性な薬品は、高分子母材内から拡散または溶解することにより、および／または高分子母材が分解することにより剛い母材から放出される。

本発明はまた、制御された放出用の組成物の使用方法に関する。

【0003】

発明の詳細な説明

定義：

本明細書で用いられる用語「組織部位」には生体の任意の組織が含まれる。組織部位は一般に間質液、血液、血清、脳脊髄液、または腹膜液などの水性の液または体液により取り囲まれている。

【0004】

用語「組織の欠損」とは「組織部位」のセットの一部であり、擦り減った組織、外傷を負った組織、外科的に切開または外科的に切除された組織などの組織が含まれる。組織の欠損の例には、卵巣、心臓、肝臓、腸、胃などの内部器官の外科的切開が含まれるがこれには限定されない。

用語「生体内分解性 (biodegradable)」とは、ポリマーおよび／またはポリマー母材のフィルムが酵素の作用により、加水分解作用により、および／または人体中の他の類似の機構によりある期間にわたって分解されることを意味する。「生体内腐食性」とは、フィルム母材がそれを取り巻く組織液または細胞の作用中に見付かる物質との少なくとも部分的な接触によりある期間にわたって腐食または分解することを意味する。「生体内吸収性」とは、ポリマー母材が人体内で、例えば細胞または組織により分解または吸収されることを意味する。「生体適合性」とは、ポリマー、溶剤、または得られる埋没物のいずれもが組織の部位で実質的に組織の刺激または壊死を引き起こさないことを意味する。

【0005】

「流動性」とは、ポリマーの配合物が操作しやすく、かつ凝固するにつれて組織部位内で成形および成型されることを意味する。流動性には、低粘度もしくは水のような稠度を有する配合、ないしペーストのような材料など高粘度を有する配合が含まれる。ポリマー配合物の流動しやすさは、組織部位中の凹凸、裂け、亀裂、および／または孔に順応することを可能にするので有利である。

水性媒体に「実質的に不溶」とは、熱可塑性ポリマーが水性媒体に溶解しないことを意味する。

【0006】

有機溶剤に「可溶」とは、熱可塑性ポリマーが有機溶剤に濃度約10重量%から約70重量%で溶解することを意味する。

「初期噴出」または「噴出効果」とは、高分子組成物が水性液と接触した後、

24時間の間に生物学的に活性な薬品が高分子組成物から放出されることを意味する。「噴出効果」は、高分子組成物が凝集して埋没物を形成しつつあり、まだ流動状態にある間に高分子組成物からの生物学的に活性な薬品の放出が増加することによると考えられる。

【0007】

本発明は、動物中の近傍または離れた組織もしくは器官へ生物学的に活性な薬品を送達するシステムとして有用な生体内分解性埋没物を原位置で形成することに関する。本発明のポリマー組成物には、薬剤として許容され、生体適合性の、生体内分解性および／または生体内腐食性の、水性媒体に実質的に不溶の熱可塑性ポリマーもしくはコポリマーであるベースポリマー；水性媒体に混和しないし分散することのできる薬剤として許容される有機溶剤；制御された放出を行なうための高分子添加剤；および生物学的に活性な薬品が含まれる。好ましくは制御された放出を行なうための添加剤は、ポリ（ラクチド-ε-グリコリド）／ポリエチレングリコール（PLG／PEG）ブロックコポリマーである。

【0008】

一般に有機溶剤は、生体中の組織または器官を取り巻く体液または組織液などの水性環境と接触すると水性液または体液中に消散または分散する。並行して実質的に不溶性の熱可塑性のベースポリマーが沈殿または凝集して生物学的に活性な薬品を捕捉またはカプセル化する可撓性の母材またはフィルムを形成する。制御された放出を行なうための高分子添加剤は、凝集して埋没物を形成しつつあるとき高分子組成物から放出される生物学的に活性な薬品の初期噴出を低減する。制御された放出を行なうための高分子添加剤もまた熱可塑性ポリマーであるため、これもまた凝集して母材の一部を形成する。いったん埋没物が形成されると生物学的に活性な薬品は、高分子母材内から拡散または溶解により埋没物から放出され、および／または生物学的に活性な薬品は、母材が生体内分解され、生体内腐食され、または生体内吸収されるに従って放出される。

【0009】

熱可塑性ポリマー：

高分子組成物中のベースポリマーとして有用な熱可塑性ポリマーには、生体内

分解性、生体内吸収性、および／または生体内腐食性の、薬剤として許容されるポリマーが含まれる。これら熱可塑性ポリマーは水溶性キャリアまたは溶媒に実質的に溶解して溶液を形成することができる。好適な生体内分解性ポリマーの例には、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリカプロラクトン、ポリ酸無水物、ポリアミド、ポリウレタン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリジオキサノン、ポリアセタール、ポリケタール、ポリカーボネート、ポリオルトカーボネート、ポリホスファゼン、ポリヒドロキシ酪酸エステル、ポリヒドロキシ吉草酸エステル、ポリシュウ酸アルキレン、ポリコハク酸アルキレン、ポリ（リンゴ酸）、ポリ（アミノ酸）と、そのコポリマー、ターポリマー、および組合せがある。好ましい熱可塑性ポリマーは、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリカプロラクトン、ポリ酸無水物、およびポリオルトエステルがある。

【0010】

熱可塑性ポリマーの■有粘度（I. V. と略記、単位は d l（デシリッター／g）は、その分子量および分解時間（例えば、高い■有粘度をもつ熱可塑性ポリマーは大きな分子量と長い分解時間を有する）の尺度である。一般に大きな分子量をもつ熱可塑性ポリマーは、強い母材を提供し、その母材は分解に時間がかかる。これとは対照的に小さな分子量をもつ熱可塑性ポリマーは、速やかに分解し、柔かい母材を提供する。好ましくは、熱可塑性ポリマーは■有粘度約 0.10 d l／g から約 1.2 d l／g（クロロホルム中で測定）、より好ましくは約 0.10 d l／g から約 0.40 d l／g によって示される分子量を有する。

【0011】

熱可塑性ポリマーの分子量は当業界で知られている多くの方法により変えることができる。方法の選択は一般にポリマーの種類により決まる。例えば重合度は開始剤の量および／または反応時間を変えることにより制御することができる。

【0012】

好適な熱可塑性ポリマーは有機に可溶である。溶剤中の熱可塑性ポリマーの溶解度は、ポリマーの結晶性、疎水性、水素結合、および分子量に左右される。低分子量のポリマーは普通、高分子量のポリマーよりも容易に有機溶剤に溶解する。高分子量のポリマーを含む高分子組成物は、低分子量のポリマーを含む高分子

組成物よりも速く凝縮または固化する傾向がある。高分子量のポリマーを含む高分子配合はまた、低分子量のポリマーを含む高分子組成物よりも大きい溶液粘度を有する傾向がある。

【0013】

流動性の高分子組成物の粘度は、組成物に用いる熱可塑性ポリマーの分子量および濃度次第で、水に類似の低粘度からペーストに類似の高粘度まで変えることができる。粘度は、高分子組成物を任意の都合のよい手法により、例えば刷毛塗り、吹き付け、押出し、滴下、注射、または塗布により患者の組織に適用できるように変えることができる。組成物の適用に使用する方法によっては異なる粘度の高分子組成物が好ましい。例えばエーロゾル化による吹き付けは、低粘度を有する高分子組成物を必要とする。これとは対照的に、より高粘度をもつ高分子組成物が他の適用技術にとっては望ましいかも知れず、例えばパテに似た稠度を有する高分子組成物が骨の再生用途にとってはより好ましいかも知れない。一般に高分子組成物には、熱可塑性ポリマーが約10重量%から約80重量%、より好ましくは約30重量%から約60重量%含まれる。

【0014】

有機溶剤：

好適な有機溶剤は、生体適合性で、薬剤として許容でき、かつ水性液または体液中に混和ないし分散可能なものである。この有機溶剤は、原位置で血液、血清、リンパ液、脳脊髄液（CSF）、または唾液などの埋没物部位の水性の組織または体液中に組成物から拡散、分散、または浸出することができる。

好適な溶剤の例には、N-メチル-2-ピロリドン（NMP）、2-ピロリドンなどの置換ヘテロ環式化合物；炭酸プロピレン、炭酸エチレン、および炭酸ジメチルなどの炭酸とアルキルアルコール類のエステル；酢酸2-エチオキシエチル、酢酸エチル、酢酸メチル、乳酸エチル、酪酸エチル、マロン酸ジエチル、グルトン酸ジエチル、クエン酸トリブチル、コハク酸ジエチル、トリブチリン、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジメチル、コハク酸ジメチル、シュウ酸ジメチル、クエン酸ジメチル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、トリ酢酸グリセリルなどのモノ、ジ、およびトリカルボン酸のアルキルエステ

ル；アセトンおよびメチルエチルケトンなどのアルキルケトン；ソルケタール、グリセロールホルマール、およびグリコフロールなどのアルコール；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのジアルキルアミド；ジメチルスルホキシド（DMSO）およびジメチルスルホン；テトラヒドロフラン； ϵ -カプロラクトンおよびブチロラクトンなどのラクトン；カプロラクタムなどの環状アルキルアミド；N，N-ジメチル- π -トルアミドおよび1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンなどの芳香族アミド；とその混合物および組合せがある。好ましい溶剤には、N-メチル-2-ピロリドン、2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、乳酸エチル、および炭酸プロピレン、ソルケタール、グリセロールホルマール、およびグリコフロールがある。

【0015】

一般に高分子組成物には、有機溶剤が約20重量%から約90重量%、より好ましくは約40重量%から約70重量%含まれる。

【0016】

制御された放出を行なうための高分子添加剤：

本発明の高分子組成物にはまた制御された放出を行なうための高分子添加剤が含まれる。高分子組成物中の制御された放出を行なうための高分子添加剤の存在により、埋込み後の初期24時間の間に高分子組成物から放出される生物学的に活性な薬品の「初期噴出」は実質的に低減される。本明細書で用いられる用語「実質的に低減する」とは、添加剤なしの高分子組成物と比べて高分子組成物から放出される生物学的に活性な薬品が少なくとも15%減少することを意味する。好ましくは制御された放出を行なうための高分子添加剤は、制御された放出を行なうための添加剤を含まない高分子組成物と比べて高分子組成物から放出される生物学的に活性な薬品の初期噴出を約15%から約70%、より好ましくは約30%から約60%低減する。

【0017】

本発明によれば、制御された放出を行なうための添加剤は、ポリ（ラクチド- ϵ - κ -グリコリド）（PLG）部分とポリエチレングリコール（PEG）部分とを有する熱可塑性ポリマーである。好ましくは制御された放出を行なうための添

加剤は、ラクチドモノマーを約50%から約90%、グリコリドモノマーを約50%から約10%含むPLG/PEGのブロックコポリマーである。より好ましくはPLG/PEGブロックコポリマーは、ラクチドモノマーを約50%から約75%、グリコリドモノマーを約50%から約25%含む。好ましくは、PEG部分は分子量が約1,000ドルトンから約10,000ドルトンである。より好ましくは、約5,000ドルトンである。ブロックコポリマーのPEG部分はブロックコポリマーの全重量の約1重量%から約20重量%の範囲にある。この割合は、調製するブロックコポリマーの分子量および用いられるポリエチレングリコールの分子量に左右される。したがって、分子量約5,000ドルトンのPEGから調製された重量平均分子量約100,000ドルトン（I. V. 約0.8 dl/g）のブロックコポリマーは、PEGを約5重量%含有することになる。分子量約1,000ドルトンのPEGを用いた場合は、ブロックコポリマーはPEGを約1重量%含むことになる。

【0018】

制御された放出を行なうための高分子添加剤の固有粘度（「I. V.」と略記、単位はdl/g）は、その分子量の尺度である。好ましくは、制御された放出を行なうための添加剤の固有粘度は、約0.50 dl/gから約1.0 dl/g（クロロホルム中で測定）、より好ましくは約0.70 dl/gから約0.90 dl/gである。

【0019】

好適な制御された放出を行なうための高分子添加剤には前述の属性をもつ任意のPLG/PEGブロックコポリマーが含まれる。好適な制御された放出を行なうための高分子添加剤の例には、50/50 PLG/PEG-5000（0.81）；70/30 PLG/PEG-5000（0.73）；および70/30 PLG/PEG-5000（0.79）がある。

【0020】

制御された放出を行なうための高分子添加剤は、埋込み後の初期24時間の間に高分子組成物から放出される生物学的に活性な薬品の初期噴出を低減するのに有効な量で高分子組成物中に存在する。好ましくは高分子組成物は、制御された

放出を行なうための高分子添加剤を約1重量%から約50重量%、より好ましくは約2重量%から約20重量%含む。

【0021】

生物学的に活性な薬品：

高分子組成物はまた生物学的に活性な薬品を含む。ポリマー系中で単独または組み合わせて使用することができる生物学的に活性な薬品には、局所的または全身的に生物学的、生理学的、または治療的效果をもたらす、かつ得られる母材から近傍または周囲の組織液中に放出されることが可能な薬剤、薬物、またはその他の適切な生物学的、生理学的、または薬剤学的に活性な物質が含まれる。埋込み時に生物学的に活性な薬品は、埋没物母材中に取り込まれるようになる。この生物学的に活性な薬品は、母材から近傍の組織液中に、また埋没物部位の近傍または遠隔いずれかの患者の体の組織または器官に、好ましくは制御された速さで放出されることが可能である。母材からの生物学的に活性な薬品の放出は、例えばその生物学的に活性な薬品の水性媒体中の溶解度、母材内の薬品の分布、母材のサイズ、形状、多孔度、および溶解度、ならびに生体内分解性により変わる可能性がある。

【0022】

生物学的に活性な薬品は、高分子組成物に可溶で均質な混合物を形成してもよく、またはポリマー配合物に不溶で懸濁液もしくは分散液を形成してもよい。好ましくはポリマー配合は、動物中で所望のレベルの生物学的、生理学的、薬剤学的、および／または治療的效果をもたらすような有効量の生物学的に活性な薬品を含む。ポリマー配合中に取り込まれる生物学的に活性な薬品の量は、希望する放出プロファイル、生物学的効果にとって必要な生物学的に活性な薬品の濃度、および薬物が治療のために放出されなければならない時間の長さに左右される。高分子組成物に含むことができる生物学的に活性な薬品の量については一般に臨界の上限はない。しかしながら生物学的に活性な薬品は、高分子組成物の粘度を著しく変え、患者の組織への適用を妨げるような高濃度で存在するべきではない。ポリマー配合中に取り込まれる生物学的に活性な薬品の量の下限は、生物学的に活性な材料の活動度および治療にとって望ましい期間に左右される。一般に高

分子組成物は、生物学的に活性な薬品を約2重量%から約40重量%、より好ましくは約5重量%から約10重量%含む。

【0023】

有用な生物学的に活性な薬品の例には、動物の全身的な感染または欠損部位で局所的な感染を予防することができる物質、例えばヒドロコルチゾンまたはプレドニゾンなどの抗炎症薬；ペニシリン、セファロスポリン類、バシトラシン、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、ゲンタマイシン、キノリン類、ネオマイシン、クリンダマイシン、カナマイシン、またはメトロニダゾールなどの抗菌薬；キナクリン、クロロキン、またはビダラビンなどの駆虫薬；ナイスタチンなどの抗真菌薬；アシクロビル、リバビリン、またはインターフェロンなどの抗ウィルス薬；サリチル酸、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム、フルルビプロフェン、またはモルヒネなどの鎮痛薬；コカイン、リドカイン、ブピバカイン、およびベンゾカインなどの局所麻酔薬；肝炎、インフルエンザ、麻疹、風疹、破傷風、ポリオ、および狂犬病に対する抗体を刺激するための免疫原（ワクチン）；酢酸ロイプロリド（LH-RH作動薬）、ナファレリン、またはガニレリックスなどのペプチドがある。

【0024】

細胞または組織の増殖および生存を助長、または細胞の働きを高めることができる物質あるいはその代謝先駆物質もまた有用な生物学的に活性な薬品であり、例えばガングリオシドまたは神経成長因子などの神経成長促進物質；フィブロネクチン（FN）、ヒト成長ホルモン（HGH）、コロニー刺激因子、骨形態形成タンパク質、血小板由来増殖因子（PDGF）、インスリン由来増殖因子（IGF-I、IGF-II）、トランスフォーミング増殖因子アルファ（TGF- α ）、トランスフォーミング増殖因子ベータ（TGF- β ）、上皮増殖因子（EGF）、繊維芽細胞成長因子（FGF）、またはインターロイキン-1（IL-1）などの硬組織または軟組織成長促進薬；骨の破片または鈣質低減凍結乾燥骨材などの骨誘導薬または骨成長促進物質；メトトレキサート、5-フルオロウラシル、フロクスウリジン、アドリアマイシン、ビンブラスチン、シスプラチン、毒素と接合させた腫瘍特異抗体、または腫瘍壊死因子（TNF）などの抗腫瘍薬があ

る。

【0025】

その他の有用な物質には、プロゲステロン、テストステロン、および卵胞刺激ホルモン（FSH）（産児制限、妊孕性向上）、インスリン、または成長ホルモン類などのホルモン類；ジフェンヒドラミンまたはクロールフェンクラミンなどの抗ヒスタミン薬；ジギタリス、ニトログリセリン、パパベリン、またはストレプトキナーゼなどの心臓血管薬；塩酸シメチジンまたはヨウ化イソプロパミドなどの抗潰瘍薬；硫酸メタプロテレノールまたはアミノフィリンなどの気管支拡張薬；テオフィリン、ナイアシン、またはミノキシジルなどの血管拡張薬；トランキライザー、 β -アドレナリン遮断薬、またはドパミンなどの中枢神経系薬；リスペリドン、オランザピンなどの抗精神病薬；ナルトレキソン、ナロキソン、またはブプレノルフィンなどの麻薬拮抗薬がある。

【0026】

高分子組成物：

本発明の高分子組成物は、ベースポリマー、有機溶剤、制御された放出を行なうための添加剤、および生物学的に活性な薬品を含む。本発明によれば、ベースポリマーは有機溶剤に可溶の熱可塑性ポリマーであり、有機溶剤は体液または組織液などの水性媒体に混和可能ないし分散可能である。水性媒体と接触すると、有機溶剤は高分子組成物から水性媒体中へ拡散または消散し、ベースポリマーがゆっくり沈殿または凝集して母材を形成する。制御された放出を行なうための添加剤は、高分子組成物が凝集して母材または埋没物を形成しつつあるとき高分子組成物から放出される生物学的に活性な薬品の噴出を低減させる。制御された放出を行なうための添加剤は、好ましくはPLG／PEGブロックコポリマーである。

【0027】

高分子組成物中のポリマー（ベースポリマーおよび制御された放出を行なうための添加剤の両方）の濃度は、組成物が凝集して母材を形成する速度に影響する可能性がある（例えば、高濃度のポリマーを有する高分子組成物ほど速やかに凝集する）。

【0028】

また、組成物中に存在するポリマーの割合は高分子組成物の粘度に影響する可能性がある。例えば、重量的に高い割合のポリマーを有する組成物は、重量的に低い割合のポリマーを有する組成物よりも一般に濃く、粘稠である。粘稠な組成物ほどゆっくり流動する傾向がある。したがって低粘度を有する組成物が場合によっては、例えば配合物をエアロゾルの吹き付けにより塗布する場合などには好ましいかも知れない。

【0029】

ポリマーマトリックスの形成：

一般に■埋没物または母材は、流動性の高分子組成物を水性媒体で■まれた組織中または組織表面のいずれかに投与することにより形成される。組成物は任意の都合のよい手法、例えば刷毛塗り、吹き付け、押出し、滴下、注射、または塗布により患者の組織に適用することができる。

【0030】

任意選択で、高分子組成物が組織の欠損部に適用された後、熱可塑性ポリマーの凝■を増進させて母材を形成するために塩類溶液などの水溶液を高分子組成物上に塗布してもよい。

【0031】

ポリマーマトリックス：

高分子組成物が組織に適用された後、有機溶剤は周■の水性または体液中にゆっくり拡散し、実質的に不溶の熱可塑性ポリマーが沈殿または凝■してポリマー母材を形成する。制御された放出を行なうための高分子添加剤は、高分子組成物が凝■して■埋没物を形成しつつあるとき高分子組成物から放出される生物学的に活性な薬品の初期噴出を低減させる。いったん■埋没物が形成されると、生物学的に活性な薬品は高分子母材内から拡散または溶解により埋没物から放出され、および／または生物学的に活性な薬品は母材が生体内分解され、生体内腐食され、または生体内吸収されるに従って放出される。

本発明によれば、得られる母材は■いけれどもまた凹凸のある組織の表面に順応することができる。

【0032】

■い埋没物は体内でゆっくり生体内分解し、使い尽されるまで制御された速度でその母材内に含有された生物学的に活性な薬品を放出することになる。ある種の薬物では、ポリマーは生物学的に活性な薬品が完全に放出された後に分解することになる。ペプチドまたはタンパク質などの別の生物学的に活性な薬品では、非拡散性の生物学的に活性な薬品が体液または組織液に暴露される点までポリマーが分解した後にのみ生物学的に活性な薬品は完全に放出されることになる。

■い母材は、動物の埋込み部位内で生体内分解、生体内腐食、および／または生体内吸収が可能である。一般に埋没物母材は約1週間から約12ヶ月、好ましくは約1ヶ月から約6ヶ月の期間にわたって分解することになる。

【0033】

実施例

下記の実施例は、高分子配合物から放出される生物学的に活性な薬品の初期噴出を低減させるPEGブロックコポリマーの能力を例示する。

実施例1：単一ポリマーとしてPLG／PEG－5000を用いて作製した高分子配合からの酢酸ロイプロリドの初期噴出

このインビボ実験は、単一ベースポリマーとして70／30PLG／PEG－5000（0.73）を含む高分子組成物からの生物学的に活性な薬品（酢酸ロイプロリド）の初期噴出（埋め込んで最初の24時間内の高分子組成物からの放出）を測定するために行なった。

【0034】

下記はこれら全実施例を通して使用されたポリマーを呼称するために用いた表記法の説明である。PLG／PEGブロックコポリマーには分子量5000ドルトンを含むポリエチレングリコールが含まれる。これは表記法PEG－5000により示される。PLG／PEGブロックコポリマーは、PEGをラクチドモノマー70モル%およびグリコリドモノマー30モル%と結合させることにより形成された。これは表記法70／30PLGにより示される。PLG／PEGブロックコポリマーの■有粘度は0.73dl／gであり、（0.73）で示される。

【0035】

当業技術者には70/30PLG/PEG-5000(0.73)のようなブロックコポリマーの製造法はありふれたものである。加えて70/30PLG/PEG-5000ブロックコポリマーは、Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, Alabamaから購入することができる。

【0036】

ベースポリマーとして70/30PLG/PEG-5000(0.73)、有機溶剤としてジメチルスルホキシド(DMSO)、生物学的に活性な薬品として酢酸ロイプロリド(LA)を含む高分子組成物を形成した。

【0037】

PLG/PEGブロックコポリマーおよびDMSOを計量し、ガラスジャー中で混ぜ合わせてポリマー約35重量%、溶媒約65重量%を有する混合物を形成した。混合物をふりまぜ機上に温置し、ポリマーが完全に溶解して透明な流動性の高分子溶液を形成するまで室温で静かに撹拌した。

【0038】

次いでLAを流動性の高分子溶液と混ぜ合わせてLAを約3重量%、高分子溶液を約97重量%含む流動性の高分子組成物を形成した。高分子組成物を夜通し室温に温置した。翌日高分子組成物を、ガラスの撹拌棒を用いて完全に混合し、21ゲージの針を有する1ccシリンジ中に吸引した。高分子組成物100T1を、5匹のラットの背側部に皮下注射した(すなわち1ラット当たり100T1)。

【0039】

投与24時間後に埋没物を取り出し、逆相高速液体クロマトグラフィ(RP-HPLC)により残留LAを分析した。このような分析法は当業技術者には周知である。埋没物中のLAの量を高分子組成物中のLAの量と比較し、初期噴出により「失われた」LAの減少%として記録した。各埋没物の放出%を計算し、値を平均して平均放出%を得た。

【0040】

結果を下記の表1に示す。データは高分子組成物から放出されたLAの初期噴出が50%であったことを示している。これは、かなり高い割合の生物学的に活性な薬品が埋込み後最初の24時間の間に失われるということである。したがってPLG/PEGをベースポリマーとして用いた場合、生物学的に活性な薬品の望ましい「初期噴出」は得られないように見える。

【0041】

【表1】

表1. ベース・ポリマーとしてPLG/PEGをもつ重合組成物に関する移植後最初の24時間の間に失われる酢酸ロイプロリドのパーセンテージ

| ベース・ポリマー | 溶媒 | ポリマー／溶媒 (%) | 初期バースト (%) |
|---------------------------|------|---------------------------------|---------------|
| 70/30 PLG/PEG-5000 (0.73) | DMSO | 35 wt % PLG/PEG 65 wt % DMSO | 50 |

実施例2：いろいろな高分子配合からの酢酸ロイプロリドの初期噴出に対する添加剤としてのPLG/PEG-5000の効果

いろいろな高分子組成物（下記の表2に示す）からのLAの初期噴出を、添加剤として70/30PLG/PEG-5000（0.73）を含む場合と含まない場合について試験した。

【0042】

実施例1に記載の手順を用いてベースポリマーを溶媒（DMSO）と混ぜ合わせて、添加剤として表2に示した量の70/30PLG/PEG-5000（0.73）を含む場合と含まない場合について高分子溶液を形成した。

「雄シリンジ」（シリンジA）を高分子溶液で充たした。第二の「雌シリンジ」（シリンジB）を生物学的に活性な薬品LAで充たした。注射の直前に二つのシリンジを連結し、ピストンを前後に押すことにより内容物を混合してLAを約3重量%、高分子溶液を約97重量%含む高分子組成物を形成した。各高分子組成物100T1を、21ゲージの針を有するシリンジAを用いて5匹のラットの背側部に皮下注射した。

【0043】

投与24時間後に得られた埋没物を取り出し、実施例1に記載のRP-HPLCにより残留LAを分析した。結果（平均値）を表2に示す。

【0044】

【表2】

表2. ラットにおける皮下注射後24時間の間に放出された酢酸ロイプロヒドのパーセンテージ

| ポリマー | 添加物 | ポリマー／溶媒 (%) | 初期バースト (%) |
|------------------|---------------------------|--|---------------|
| 50/50 PLG (0.17) | -- | 60 wt % PLG 40 wt % DMSO | 42 |
| 50/50 PLG (0.17) | 70/30 PLG/PEG-5000(0.73) | 40 wt % PLG 10 wt % PLG/PEG 50 wt % DMSO | 16 |
| 85/15 PLG (0.27) | -- | 50 wt % PLG 50 wt % DMSO | 50 |
| 85/15 PLG (0.27) | 70/30 PLG/PEG-5000 (0.73) | 40 wt % PLG 10 wt % PLG/PEG 50 wt % DMSO | 34 |
| 50/50 PLGH (0.4) | -- | 30 wt % PLGH 70 wt % DMSO | 68 |
| 50/50 PLGH (0.4) | 70/30 PLG/PEG-5000 (0.73) | 30 wt % PLGH 5 wt % PLG/PEG 65 wt % DMSO | 59 |
| 50/50 PLGH (0.2) | -- | 50 wt % PLGH 50 wt % DMSO | 47 |
| 50/50 PLGH (0.2) | 70/30 PLG/PEG-5000 (0.73) | 45 wt % PLGH 5 wt % PLG/PEG 50 wt % DMSO | 30 |

表2の結果は、添加剤を含まないポリマー組成物の大部分が実施例1（ベースポリマーとしてPLG／PEG）の組成とほぼ同じ初期噴出を有することを示している。驚くべきことに添加剤として70／30PLG／PEG－5000（0.73）が存在すると、ポリマー組成物から放出される生物学的に活性な薬品の初期噴出が著しく低減する（16％ないし34％の値まで）。

【0045】

実施例3：いろいろな高分子配合からのフロクスウリジンの初期噴出に対するPLG／PEG－5000の効果——インビトロ実験

フロクスウリジンは、胃腸管の進行性腺癌の化学療法に用いられてきた抗腫瘍薬である。長期間にわたって活動部位に直接フロクスウリジンを連続的に投与す

る高分子配合は、全身的な毒性を減らしながら、よりすぐれた抗腫瘍活性をもたらすことができる。

【0046】

いろいろな高分子組成物配合は、実施例1の記載と同じ方法を用いて調製した。ベースポリマーには、ヒドロキシ末端基を有するポリラクチド／グリコリドコポリマー（PLG）；酸末端基を有するポリラクチド／グリコリドコポリマー（PLGH）；および酸末端基を有するポリ乳酸ホモポリマー（PLAH）がある（3種類全てをBirmingham Polymers, Inc., Birmingham, Alabamaから入手できる）。高分子組成物には、ベースポリマー、有機溶剤（N-メチル-2-ピロリドン「NMP」）、およびフロクスウリジンが含まれる。フロクスウリジンは、フロクスウリジンを10重量%、ポリマー溶液を90重量%含む最終組成が得られるように各ポリマー溶液に加えられた。各配合の高分子組成物に対する各成分の量を下記の表3に示す。

【0047】

初期噴出のインビトロ試験を、地域のスーパーマーケットで購入した新鮮な大型の卵を用いて行なった。高分子組成物約50T1を26ゲージの針により各卵に注入した。各組成物が5個の卵に注入された。次いで卵を、100rpmで軌道を描いて回る37℃の軌道式ふりまぜ機中に24時間温置した。24時間後、全ての卵を割り、埋没物を回収した。

【0048】

埋没物中のフロクスウリジン含量をRP-HPLCにより分析した。放出された薬物の割合を上記の実施例1に記載に従って計算した。

【0049】

表3に示すように、添加剤として50/50PLG/PEG-5000（0.81）を含む高分子組成物は、初期噴出の間に高分子組成物から放出されたフロクスウリジンの実質的な減少を示している。添加剤として50/50PLG/PEG-5000（0.81）を2重量%ないし5重量%加えると、高分子埋没物から放出された生物学的に活性な薬品の初期噴出は著しく低減する。この放出された生物学的に活性な薬品の初期噴出の減少は、さまざまな固有粘度（すなわち

分子量)を有する50/50PLGを含む高分子配合に対して見られた。加えて、初期噴出の減少はまた高分子配合がPLGHおよびPLAHなどの酸末端をキャップしたポリマーを含む場合にも見られた。

【0050】

【表3】

表3. 50/50 PLG/PEG-5000 (0.81) を含む配合物及び含まない配合物に関する卵内への注射後24時間の間に放出されたフロックスウリジンのパーセンテージ

| ペ-ス・ポリマー | 添加物 | ポリマー／溶媒 (wt %) | 初期バースト (%) |
|----------------------|------------------------------|-----------------------------------|---------------|
| 50/50 PLG (0.12) | -- | 50 PLG 50 NMP | 91.5 |
| 50/50 PLG (0.12) | 50/50 PLG/PEG-5000 (0.81) | 47.5 PLG 2.5 PLG/PEG 50 NMP | 42.3 |
| 50/50 PLG (0.12) | 50/50 PLG/PEG-5000 (0.81) | 45 PLG 5 PLG/PEG 50 NMP | 33.8 |
| 50/50 PLG (0.16) | -- | 50 PLG 50 NMP | 75.4 |
| 50/50 PLG (0.16) | 50/50 PLG/PEG-5000 (0.81) | 47.5 PLG 2.5 PLG/PEG 50 NMP | 24.4 |
| 50/50 PLG (0.16) | 50/50 PLG/PEG-5000 (0.81) | 45 PLG 5 PLG/PEG 50 NMP | 15.3 |
| 50/50 PLG (0.26) | -- | 40 PLG 60 NMP | 40.3 |
| 50/50 PLG (0.26) | 50/50 PLG/PEG-5000 (0.81) | 38 PLG 2 PLG/PEG 60 NMP | 27.9 |
| 50/50 PLG (0.26) | 50/50 PLG/PEG-5000 (0.81) | 36 PLG 4 PLG/PEG 60 NMP | 23.4 |
| 50/50 PLGH (0.20) | -- | 40 PLGH 60 NMP | 57.7 |
| 50/50 PLGH (0.20) | 50/50 PLG/PEG-5000 (0.81) | 36 PLGH 4 PLG/PEG 60 NMP | 38.3 |
| PLAH (0.20) | -- | 40 PLAH 60 NMP | 54.4 |
| PLAH (0.20) | 50/50 PLG/PEG-5000 (0.81) | 38 PLAH 2 PLG/PEG 60 NMP | 36.2 |
| PLAH (0.20) | 50/50 PLG/PEG-5000 (0.81) | 36 PLAH 4 PLG/PEG 60 NMP | 33.7 |

実施例4：いろいろな高分子配合からのフロックスウリジンの初期噴出に対する
PLG／PEG-5000の効果——インビボ実験

(1) PEG部分を有する添加剤、または(2)添加剤としてPLG／PEG

ブロックコポリマーのいずれかを含むいろいろな高分子配合からのフロクスウリジンの初期噴出を比較するためにインビボ薬物放出実験を行なった。PEG部分を有する添加剤（PLG部分を含まない）には、PEG400のモノステアリン酸エステル（Stepan Company, Maywood, New Jerseyから入手できるホモポリマー）およびPluronic（登録商標）F127（エチレンオキシド／プロピレンオキシドコポリマー、BASF Corporation, Parsippany, New Jerseyから入手できる）がある。

【0051】

フロクスウリジンを10重量%含む高分子組成物を、上記実施例3の記載に従って調製した。各高分子溶液中の成分の量を下記の表4に示す。

各組成物約50T1を、23ゲージの針を用いて5匹のラットの背側部に皮下注射した。24時間後、ラットをCO₂で殺し、埋没物を慎重に回収した。次いで埋没物中のフロクスウリジン含量を上記に記載のRP-HPLCにより分析した。放出された薬物の割合を上記の記載に従って計算した。

【0052】

表4は、高分子埋没物からのフロクスウリジンの初期噴出に対する添加剤としての50/50PLG/PEG-5000（0.81）の効果を示す。インビボデータは一般に同じ期間に放出された生物学的に活性な薬品のインビトロデータよりも大きな割合を示してはいるが、卵のインビトロ試験（実施例3）から予想されるように、評価したどの高分子組成物でもみな放出された薬物の量の劇的な減少が識別された。

【0053】

PEG部分を有し、PLG部分の存在しない添加剤（PEG400のモノステアリン酸エステルおよびPluronic（登録商標）F127など）は、埋没物から放出される生物学的に活性な薬品の初期噴出の低減に関してPLG/PEGと同じ効果をもたないように見える。

【0054】

【表4】

表4. 添加物を含む又は含まない配合物に関するラットにおける皮下注射後24時間の間に放出されたフロクスウリジン(floxuridine)のパーセンテージ

| ベースポリマー | 添加物 | ポリマー／溶媒 (wt %) | 初期 バースト (%) |
|------------------|--------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| 50/50 PLG (0.16) | PEG-400 モノステアレート | 49 PLG 1 PEG-MS 50 NMP | 97.3 |
| 50/50 PLG (0.16) | 50/50 PLG/PEG-5000(0.81) | 48 PLG 2 PLG/PEG 50 NMP | 60.0 |
| 50/50 PLG (0.16) | 50/50 PLG/PEG-5000(0.81) | 46 PLG 4 PLG/PEG 50 NMP | 55.7 |
| 50/50 PLG (0.26) | ブロッック (商標) F127 | 38 PLG 2 ブロック (商標) 60 NMP | 84.5 |
| 50/50 PLG (0.26) | 50/50 PLG/PEG-5000(0.81) | 38 PLG 2 PLG/PEG 60 NMP | 45.3 |
| 50/50 PLG (0.26) | 50/50 PLG/PEG-5000(0.81) | 36 PLG 4 PLG/PEG 60 NMP | 60.4 |
| 50/50 PLG (0.26) | -- | 50 PLG 50 NMP | 71.1 |
| 50/50 PLG (0.26) | 50/50 PLG/PEG-5000(0.81) | 47.5 PLG 2.5 PLG/PEG 50 NMP | 29.1 |
| 50/50 PLG (0.26) | 50/50 PLG/PEG-5000(0.81) | 45 PLG 5 PLG/PEG 50 NMP | 36.1 |
| 50/50 PLG (0.35) | -- | 40 PLG 60 NMP | 78.0 |
| 50/50 PLG (0.35) | 50/50 PLG/PEG-5000(0.81) | 38 PLG 2 PLG/PEG 60 NMP | 44.4 |

実施例5：いろいろな高分子配合からの生物学的に活性な薬品の初期噴出に対するPLG／PEGブロックコポリマーのPEG部分の効果

表5に示す高分子組成物を、実施例3に記載の方法を用いて調製した。フロクスウリジンは各高分子組成物中に10重量%として含まれる。各組成物約50T

1を5匹のラットに注射した。24時間後ラットを殺し、埋没物を除去した。高分子組成物から放出されたフロクスウリジンの量を上記実施例3の記載に従って測定した。結果を下記の表5に示す。

【0055】

この結果は、PLG/PEGブロックコポリマーのPEG部分が、生物学的に活性な薬品の放出において噴出を減らすための添加剤の能力にとって重要なことを示している。表5に示すように、PEG部分を含まないPLGポリマーの同じ量を含有する高分子組成物は、PEG部分を含まないPLGポリマーがPLG/PEG添加剤に匹敵する分子量を有する場合でさえ、初期噴出に関して少しの減少も示さない。

【0056】

【表5】

表5. 添加物として高分子量PLGを含む重合組成物に関するラットにおける皮下注射後24時間の間に放出されたフロクスウリジンのパーセンテージ

| ベースポリマー | 添加物 | ポリマー／溶媒 (Wt %) | 初期バースト (%) |
|------------------|-------------------------------|---|---------------|
| 50/50 PLG (0.35) | -- | 40 PLG (0.35) 60 NMP | 78.0 |
| 50/50 PLG (0.35) | 50/50 PLG (0.61) | 38 PLG (0.35) 2 PLG (0.61) 60 NMP | 89.0 |
| 50/50 PLG (0.35) | 50/50 PLG (0.70) | 38 PLG (0.35) 2 PLG (0.70) 60 NMP | 76.9 |
| 50/50 PLG (0.35) | 50/50 PLG (1.03) | 38 PLG (0.35) 2 PLG (1.03) 60 NMP | 81.4 |
| 50/50 PLG (0.35) | 50/50 PLG/PEG- 5000 (0.81) | 38 PLG (0.35) 2 PLG/PEG 60 NMP | 44.4 |

実施例6：高分子組成物から放出される生物学的に活性な薬品の初期噴出の低減に対するPLG/PEGブロックコポリマーの分子量の効果

表6に示す高分子組成物を、実施例3に記載の方法を用いて作製した。フロク

スウリジンは各高分子組成物の10重量%として含まれる。各組成物約50Tlを5匹のラットに注射した。24時間後ラットを殺し、埋没物を除去した。高分子組成物から放出されたフロクスウリジンの量を上記実施例3の記載に従って測定した。結果を下記の表6に示す。

【0057】

PLG/PEGの噴出低減能力は、PLG/PEGブロックコポリマーの分子量と関係があるように見える。生物学的に活性な薬品の放出において初期噴出を低減するには、PLG/PEGブロックコポリマーの分子量を比較的大きくすべきであると思われる（IV≒0.80dl/g）。

主ポリマーとしてPLG（0.26）を含む高分子溶液中に固有粘度0.41を有するPLG/PEGブロックコポリマー5%を取り込んだ場合、生物学的に活性な薬品の初期放出は実際には78.0%から83.8%へ増加した。

加えて、PLG/PEG添加剤の噴出低減能力はPLGとPEGの比には影響されないように見える。

【0058】

【表6】

表6. 異なるPLG-PEGを含む配合物に関するラットにおける皮下注射後24時間にわたり放出されたフロクスウリジンのパーセンテージ

| ベース・ポリマー | 添加物 | ポリマー／溶媒 (wt %) | 初期 バースト (%) |
|------------------|---------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| 50/50 PLG (0.35) | -- | 40 PLG 60 NMP | 78.0 |
| 50/50 PLG (0.35) | 50/50 PLG/PEG-5000 (0.41) | 38 PLG 2 PLG/PEG 60 NMP | 83.8 |
| 50/50 PLG (0.35) | 50/50 PLG/PEG-5000 (0.81) | 38 PLG 2 PLG/PEG 60 NMP | 44.4 |
| 50/50 PLG (0.26) | -- | 50 PLG 50 NMP | 71.1 |
| 50/50 PLG(0.26) | 50/50 PLG/PEG-5000 (0.81) | 47.5 PLG 2.5 PLG/PEG 60 NMP | 29.1 |
| 50/50 PLG (0.26) | 70/30 PLG/PEG-5000 (0.79) | 47.5 PLG 2.5 PLG/PEG 60 NMP | 25.7 |
| 50/50 PLG (0.35) | 50/50 PLG/PEG-5000 (0.81) | 47.5 PLG 2.5 PLG/PEG 60 NMP | 27.4 |
| 50/50 PLG (0.35) | 70/30 PLG/PEG-5000 (0.79) | 47.5 PLG 2.5 PLG/PEG 60 NMP | 26.2 |

実施例7：いろいろな高分子配合からの生物学的に活性な薬品の初期噴出を低減するために必要なPLG／PEGブロックコポリマーの量

表7に示す高分子組成物を、実施例3に記載の方法を用いて作製した。フロクスウリジンは各高分子組成物中に10重量%含まれる。各組成物約50Tlを5匹のラットに注射した。24時間後ラットを殺し、埋没物を除去した。高分子組成物から放出されたフロクスウリジンの量を上記実施例3の記載に従って測定した。結果を下記の表7に示す。

【0059】

高分子組成物に加えられたPLG／PEGブロックコポリマーの量は、生物学的に活性な薬品の初期噴出の低減に影響するようにみえる。最高の噴出低減が達

成される最適量は、約1%ないし約5%である。この実験の高分子組成物の場合、最適量は高分子組成物中の全ポリマー量の約2.5%である（表7）。このような最適量は、所与の配合に用いられるさまざまなポリマーまたはさまざまな生物学的に活性な薬品により変わる可能性があり、ベースポリマーまたは生物学的に活性な薬品の親水性、ベースポリマーの分子量、および高分子母材内における生物学的に活性な薬品の拡散特性に左右される。

【0060】

【表7】

表7. 変化量のPLG/PEG-5000 (0.81)を含む配合物に関するラットにおける皮下注射後24時間の間に放出されたフロックスウリジンのパーセンテージ

| ベースポリマー | 添加物 | ポリマー／溶媒 (wt %) | 初期 バースト (%) |
|------------------|---------------------------|--------------------------------------|-------------------|
| 50/50 PLG (0.26) | -- | 50 PLG 50 NMP | 71.1 |
| 50/50 PLG (0.26) | 50/50 PLG/PEG-5000 (0.81) | 49 PLG 1 PLG/PEG 50 NMP | 43.9 |
| 50/50 PLG (0.26) | 50/50 PLG/PEG-5000 (0.81) | 47.5 PLG 2.5 PLG/PEG 50 NMP | 29.1 |
| 50/50 PLG (0.26) | 50/50 PLG/PEG-5000 (0.81) | 45 PLG 5 PLG/PEG 50 NMP | 36.1 |

実施例8：いろいろな高分子配合からの局所麻酔薬の初期噴出に対するPLG／PEGブロックコポリマーの効果

表8に示す高分子組成物を、実施例3に記載の方法を用いて形成した。各高分子組成物中には局所麻酔薬（リドカインベースまたは塩酸リドカインのいずれか）10%（w/w）が含まれる。

【0061】

各組成物約100T1を5匹のラットの後脚に筋肉（IM）注射した。埋没物

を24時間後に取り出し、RP-HPLCにより薬物含量を分析した。表8に示す結果は、PLG/PEG添加剤が両方の生物学的に活性な薬品の初期噴出を低減させることを実証している。薬物がより親水性の塩酸塩の形態の場合、より劇的な低減が得られる。

【0062】

【表8】

表8. 50/50 PLG/PEG-5000 (0.81) を含む配合物及び含まない配合物に関する筋中注射後24時間の間に放出された麻酔薬のパーセンテージ

| ベース・ポリマー | 添加物 | 薬物 | ポリマー／溶媒 (wt %) | 初期 バースト (%) |
|----------------------|-------------------------------|-----------|--------------------------------|-------------------|
| 65/35 PLG (0.23) | -- | リドカイン・ベース | 40PLG 60NMP | 54.0 |
| 65/35 PLG (0.23) | 50/50 PLG/PEG- 5000 (0.81) | リドカイン・ベース | 35 PLG 5 PLG/PEG 60 NMP | 46.0 |
| 75/25 PLG (0.20) | -- | リドカイン・ベース | 40 PLG 60 NMP | 70.0 |
| 75/25 PLG (0.20) | 50/50 PLG/PEG- 5000 (0.81) | リドカイン・ベース | 35 PLG 5 PLG/PEG 60 NMP | 57.0 |
| 50/50 PLGH (0.30) | -- | リドカイン HCl | 40 PLGH 60 NMP | 63.0 |
| 50/50 PLGH (0.30) | 50/50 PLG/PEG- 5000 (0.81) | リドカイン HCl | 35 PLGH 5 PLG/PEG 60 NMP | 30.0 |
| 65/35 PLG (0.23) | -- | リドカイン HCl | 40 PLG 60 NMP | 82.0 |
| 65/35 PLG (0.23) | 50/50 PLG/PEG- 5000 (0.81) | リドカイン HCl | 35 PLG 5 PLG/PEG 60 NMP | 30.0 |

【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成12年12月27日（2000.12.27）

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0001

【補正方法】変更

【補正内容】

【0001】

発明の背景

生物学的に活性な薬品を、被験者中で制御し、持続的に放出することを可能にするためにさまざまな方法が開発されてきた。制御された放出システムの例には、米国特許第4,938,763号、第5,278,201号、第5,278,202号に記載の高分子組成物がある。これらの特許に記載の組成物は流動可能な状態で被験者の体に投与される。いったん体内に入ると組成物は凝結または硬化して固い埋没物を形成する。

一つの高分子組成物には、熱可塑性ポリマーまたはコポリマー、有機溶剤、および生物学的に活性な薬品が含まれる。熱可塑性ポリマーは、生体適合性、生体内分解性で、かつ水性の体液または組織液に実質的に不溶である。有機溶剤もまた生体適合性で、かつ水性の体液または組織液に混和しないしは分散することができる。高分子組成物は流動性で、例えばシリンジを用いて体内に導入することができる。高分子組成物が体液または組織液などの水性媒体と接触すると、溶媒は水性媒体中に消散または拡散する。並行して実質的に不溶の熱可塑性ポリマーが沈殿または凝結して固い埋没物を形成する。熱可塑性ポリマーが沈殿または凝結して固い埋没物を形成するにつれて、活性な薬品が高分子母材全体にわたって捕捉またはカプセル化される。次いで生物学的に活性な薬品は溶解または拡散により高分子母材を通して放出され、および／または生物学的に活性な薬品は母材が生体内分解するにつれて放出される。

EP-A-0539751は、（1）熱可塑性ポリマー又は熱硬化性ポリマー、（2）有機溶媒、及び（3）生物学的活性剤を含む組成物を開示する。例えば

、カラム2，10行■～カラム5，21行■を参照のこと。この熱可塑性ポリマー又は熱硬化性ポリマーは、場合により、そのポリマー・マトリックス中に追加の小孔（p o r e s）を生成するための小孔形成剤を含む。例えば、カラム10，21～27行を参照のこと。この小孔形成剤はポリビニルピロリドン（PVP）であることができる。例えば、カラム11，12～17行を参照のこと。特に、実施例13（カラム20）は、生物学的活性剤として骨形態形成タンパク質、熱硬化性ポリマーとしてポリ（DL-ラクチド-コグリコリド）（DL-PLA）、有機溶媒としてN-メチル-2-ピロリドン（NMP）、そして小孔形成剤としてポリビニルピロリドンを含む組成物を開示する。

EP-A-0430474は、ラクチド／グリコリド・コポリマー、溶媒／可塑剤として炭酸プロピレン、及び■腔疾患の緩和を提供するための剤を含む組成物を開示する。例えば、第3頁3～4行を参照のこと。上記ポリマーがポリ（ラクチル-コグリコリド）であるとき、炭酸プロピレンは、場合により、他の担体溶媒としてプロピレン・グリコール及び／又はポリエチレン・グリコールとともに使用されることができる。例えば、第5頁、最終行～第6頁最初の2頁を参照のこと。このように実施例VIは、■腔疾患の緩和を提供するための剤としてテトラサイクリン・ベース、ポリマーとしてポリ（ラクチル-コグリコリド）、担体溶媒として炭酸プロピレン、そして他の担体溶媒としてポリエチレン・グリコール400を含む組成物を開示している。

しかしながら流動性のデリバリー・システム（送達系）から■い高分子母材が形成されるのは瞬時ではない。一般にこのプロセスは数分から数時間にわたって起こる可能性がある。この期間中、凝■しつつある高分子組成物からの生物学的に活性な薬品の拡散速度は、続いて形成される■い母材により起こる放出速度よりもずっと速い可能性がある。埋没物形成の間に放出される生物学的に活性な薬品のこの初期の「噴出」が、大量の活性な薬品の損失または放出をもたらす可能性がある。特に活性な薬品が有毒の場合、この初期放出または噴出は毒性の副作用につながる可能性があり、また近傍の組織を傷つける可能性がある。

したがって、初期の「バースト効果噴出効果（burst effect）」を低減または除去する一方で埋没物の原位置での形成を可能にする流動性の送達

系ができればそれは著しい進歩を意味するであろう。このような送達系は、より高濃度の活性な薬品を安全に埋没物中に取り込むことを可能にすることになる。また、持続して放出するようにずっと大きな割合の活性な薬品を埋没物中に残し、初期噴出の間には喪失されないので、このような系の有効性を改善することができるはずである。

【國際調查報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 99/25444

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|---|
| X | <p>EP 0 539 751 A (ATRIX LAB INC) 5 May 1993 (1993-05-05)</p> <p>page 2, column 2, line 19 - line 29 page 3, column 4, line 54 -page 4, column 6, line 31 page 6, column 9, line 9 - line 24 page 7, column 11, line 13 - line 17 page 8, column 14, line 23 -page 9, column 16, line 24 claims 1,6-11,14-17; example 13</p> <p style="text-align: center;">-/-</p> | <p>1-6,10, 11, 16-22, 26-28</p> |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 March 2000

Date of mailing of the international search report

06/04/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 91 651 ops nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marttin, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internat. Application No
 PCT/US 99/25444

| G.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|---|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | EP 0 430 474 A (PROCTER & GAMBLE) 5 June 1991 (1991-06-05) | 1-6,10, 11, 16-22, 26,27 12,13,29 |
| A | page 3, line 36 - line 45 page 5, line 52 -page 6, line 46; example 6 page 7, line 5 - line 8; claim 1 | |
| A | WO 90 03768 A (SOUTHERN RES INST) 19 April 1990 (1990-04-19) cited in the application page 4, line 20 -page 5, line 16 page 8, line 14 -page 9, line 22 page 12, line 17 -page 13, line 6; claims 1-8,11; examples 1-11 | 1-6,10, 11, 17-23,27 |
| A | WO 95 35097 A (YEH MING KUNG;DAVIS STANLEY STEWART ; JENKINS PAUL GEORGE (GB); UN) 28 December 1995 (1995-12-28) page 1, line 15 - line 24 page 4, line 16 -page 6, line 18 page 8, line 25 -page 9, line 21 page 10, line 13 -page 11, line 14; claims 1-5,12,13; examples 3-8,12 | 1-6,10, 17,23,27 |
| T | JARR EM; ZHOU M; MITCHELL JP; WILSON DM; DUNN RL: "Sustained release of lidocaine from an injectable implant system for treatment of post-operative pain" PROCEED. INT'L SYMP. CONTROL. REL. BIOACT. MATER., vol. 26, July 1999 (1999-07), pages 631-632, XP002133945 the whole document | 1-29 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat. Application No.

PCT/US 99/25444

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| EP 0539751 A | 05-05-1993 | US 5324519 A | 28-06-1994 |
| | | AT 163261 T | 15-03-1998 |
| | | AU 666676 B | 22-02-1996 |
| | | AU 2605492 A | 29-04-1993 |
| | | CA 2079831 A | 29-04-1993 |
| | | DE 69224456 D | 26-03-1998 |
| | | DE 69224456 T | 10-06-1998 |
| | | ES 2114901 T | 16-06-1998 |
| | | JP 5305135 A | 19-11-1993 |
| | | NZ 244581 A | 25-06-1996 |
| | | NZ 286487 A | 24-11-1997 |
| | | US 5487897 A | 30-01-1996 |
| | | US 5599552 A | 04-02-1997 |
| | | US 5660849 A | 26-08-1997 |
| EP 0430474 A | 05-06-1991 | US 5198220 A | 30-03-1993 |
| | | AT 118170 T | 15-02-1996 |
| | | AU 648278 B | 21-04-1994 |
| | | AU 6667690 A | 23-05-1991 |
| | | CA 2029046 A,C | 18-05-1991 |
| | | DE 69016755 D | 23-03-1995 |
| | | DE 69016755 T | 21-09-1995 |
| | | DK 430474 T | 03-04-1995 |
| | | ES 2067696 T | 01-04-1995 |
| | | FI 905683 A,B, | 18-05-1991 |
| | | GR 3015027 T | 31-05-1995 |
| | | IE 66371 B | 27-12-1995 |
| | | JP 3271219 A | 03-12-1991 |
| | | KR 156917 B | 16-11-1998 |
| | | NZ 236113 A | 26-05-1993 |
| | | PT 95867 A,B | 30-09-1993 |
| WO 9003768 A | 19-04-1990 | US 4938763 A | 03-07-1990 |
| | | AT 151257 T | 15-04-1997 |
| | | AU 4501789 A | 01-05-1990 |
| | | AU 5067793 A | 17-02-1994 |
| | | DE 68927956 D | 15-05-1997 |
| | | DE 68927956 T | 17-07-1997 |
| | | DK 57291 A | 03-06-1991 |
| | | EP 0436667 A | 17-07-1991 |
| | | EP 0773034 A | 14-05-1997 |
| | | HK 1005012 A | 18-12-1998 |
| | | IL 91850 A | 30-03-1995 |
| | | IL 107393 A | 29-06-1995 |
| | | JP 2992046 B | 20-12-1999 |
| | | JP 4503163 T | 11-06-1992 |
| | | KR 158669 B | 15-12-1998 |
| | | KR 158670 B | 15-12-1998 |
| | | NO 304413 B | 14-12-1998 |
| | | US 5739176 A | 14-04-1998 |
| | | US 5725491 A | 10-03-1998 |
| | | US 5632727 A | 27-05-1997 |
| | | US 5278201 A | 11-01-1994 |
| | | US 5733950 A | 31-03-1998 |
| | | US 5340849 A | 23-08-1994 |
| | | US 5278202 A | 11-01-1994 |
| | | US 5990194 A | 23-11-1999 |
| | | ZA 8907511 A | 26-06-1991 |

Form PCT/ISA/210 (patent family search) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(Information on patent family members)

Internat. Application No.

PCT/US 99/25444

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9535097 A | 28-12-1995 | AU 689272 B | 26-03-1998 |
| | | AU 2743695 A | 15-01-1996 |
| | | CA 2193203 A | 28-12-1995 |
| | | EP 0766554 A | 09-04-1997 |
| | | FI 965068 A | 17-02-1997 |
| | | GB 2303551 A,B | 26-02-1997 |
| | | JP 2963540 B | 18-10-1999 |
| | | JP 9510477 T | 21-10-1997 |
| | | NO 965403 A | 16-12-1996 |
| | | US 5869103 A | 09-02-1999 |

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 ツォウ, ミンシン

アメリカ合衆国, コロラド 80525, フォート コリンズ, サン ルイス ストリート 3148

(72)発明者 ジャー, エイリーン エム.

アメリカ合衆国, コロラド 80525, フォート コリンズ, ウィートン ドライブ 4545, ユニット ディー280

(72)発明者 ダン, リチャード エル.

アメリカ合衆国, コロラド 80524, フォート コリンズ, キッチェル ウェイ 5021

Fターム(参考) 4C076 AA11 AA94 BB11 BB31 DD37

DD40 DD44 DD59 EE19 EE20
FF31

4C084 AA17 MA05 MA17 MA63 MA66

NA12 ZA01 ZA36 ZB11 ZB31

4C086 AA01 BB04 MA05 MA63 MA66

NA12 ZA01 ZA36 ZB11 ZB31

4C206 AA01 GA30 MA05 MA37 MA83

MA86 NA12 ZA01 ZA36 ZB11
ZB31